

10/540621

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IC20 Rec'd PCT/PTO 2 4 JUN 2005

Mail Stop PCT

Intl.  
Appl. No. : PCT/JP2003/017014  
Applicant : Nobutoshi DOI et al.  
Intl. Appl.  
Filed : December 26, 2003  
TC/A.U. : Not Assigned  
Examiner : Not Assigned  
Dkt. No. : NPR-171  
Cust. No. : 20374

**TRANSMITTAL OF ENGLISH LANGUAGE TRANSLATION  
OF PRIORITY APPLICATION & STATEMENT**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

June 24, 2005

Sir:

Applicants submit herewith an English language translation of the Japanese priority application, Japanese Patent Application No. 2002-379796, for the United States patent application identified above, with a statement that the translation is accurate.

10/540621

U.S. National Stage of  
PCT/JP2003/017014  
ENGLISH LANGUAGE TRANSLATION  
OF PRIORITY APPLICATION & STATEMENT

PATENT  
JC20 Rec'd PCT/PTO. 2 4 JUN 2005

In the event any fees are required, please charge our Deposit  
Account No. 111833.

Respectfully submitted,

KUBOVCIK & KUBOVCIK



Keiko Tanaka Kubovcik  
Reg. No. 40,428

The Farragut Building  
Suite 710  
900 17th Street, N.W.  
Washington, D.C. 20006  
Tel: (202) 887-9023  
Fax: (202) 887-9093  
KTK/jbf

Enclosure: English Language Translation of Priority  
Application w/ Statement

18 MAR 2004

WIPO PCT

PCT/JP03/17014

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

26.12.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年12月27日

出願番号  
Application Number: 特願2002-379796  
[ST. 10/C]: [JP2002-379796]

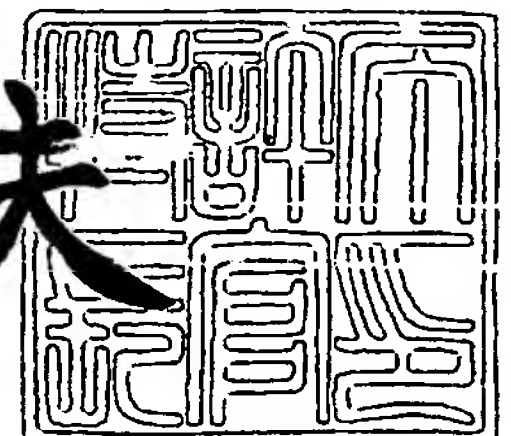
出願人  
Applicant(s): ニプロ株式会社  
上田 実

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 3月 4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3016407

【書類名】 特許願

【整理番号】 14-098

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61L 27/00

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内

    【氏名】 土居 伸年

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内

    【氏名】 村橋 秀明

【発明者】

    【住所又は居所】 愛知県刈谷市板倉町 2 - 1 0 - 3 サンビレッジ板倉 1  
0 2

    【氏名】 畠 賢一郎

【特許出願人】

    【識別番号】 000135036

    【氏名又は名称】 ニプロ株式会社

    【代表者】 佐野 實

【特許出願人】

    【識別番号】 598167040

    【住所又は居所】 愛知県日進市岩崎台 2 - 4 1 5

    【氏名又は名称】 上田 実

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 003919

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 神経再生誘導管

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生体分解性材料または生体吸収性材料で形成された管状体（A）が、内部に生体分解性材料または生体吸収性材料で形成されたスポンジ状のマトリックス（B）または／および直線状の神経誘導経路（C）を備え、且つ、管状体（A）の一方の端部に一定の空間部を設けてなる神経再生誘導管。

【請求項 2】 空間部の長さが約 1 ～ 2 0 mm である、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

【請求項 3】 生体分解性材料が、生体内の分解酵素、酸またはアルカリにより分解するタンパク質、ポリペプチドまたはそれらの誘導体である、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

【請求項 4】 生体吸収性材料が、液体及び気体の浸透を許容する多孔質物質である、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

【請求項 5】 生体吸収性材料が、タンパク質、ポリペプチド、またはそれらの誘導体、多糖類またはそれらの誘導体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、グリコール酸と乳酸の共重合体、乳酸と  $\epsilon$ -アミノカプロン酸の共重合体または脂肪族ポリエステルである、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

【請求項 6】 生体分解性材料または生体吸収性材料がコラーゲンである、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

【請求項 7】 管状体（A）が、繊維性材料で構成される、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

【請求項 8】 繊維性材料は、短繊維、長繊維、糸状体、綿状体、編織布、または不織布である、請求項 7 記載の神経再生誘導管。

【請求項 9】 スポンジ状のマトリックス（B）は、コラーゲンスポンジである、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

【請求項 10】 神経誘導経路（C）が、少なくとも 1 本以上の繊維からなり、管状体（A）の内部に長軸方向に挿入されて形成されたものである、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

【請求項 1 1】 神経誘導経路 (C) が、少なくとも 1 つ以上の中空繊維から成り、管状体 (A) の内部に長軸方向に形成されている、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

【請求項 1 2】 神経誘導経路 (C) が、スポンジ状のマトリックス (B) 中を貫通するように設けられた、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

【請求項 1 3】 神経誘導経路 (C) が、繊維または中空繊維である、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

【請求項 1 4】 空間部に挿入された中枢側神経端と管状体 (A)、および末梢側神経端と管状体 (A) の空間部を設けてない端部とを生体用縫合糸で縫合する、請求項 1 記載の神経再生誘導管の使用方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

#### 【発明に属する技術分野】

本発明は、神経再生誘導管に関する。さらに詳細には、病変、損傷のために切断したヒト組織または器官、例えば神経繊維、微細血管などを再生するための器具に関する。

#### 【0002】

#### 【従来の技術】

事故や災害あるいは疾患により、ヒトの神経、腱などの組織または器官が損傷し、自己の回復力により損傷部を治癒できない場合には、知覚、感覚、運動能力等に障害が発生している。このような患者に対して、近年の顕微鏡下で損傷部位を修復する技術の発展にともない、切断された部位を接続する外科縫合手術や、自己の神経・腱などを他の部位から採取し、移植することにより失われた機能を回復する自己神経移植などの治療が効果をあげている。

#### 【0003】

しかしながら、欠損した領域が大きすぎる場合は上記接続による修復は不可能であり、ある程度の障害が発生してもその損傷部分の障害よりも重要度が低いと判断される部分から神経を採取し、損傷部位へ移植することが必要であった。このような場合、最初に発生した部位の障害よりも重要度が低いとはいえ、損傷



を受けていない健常な他の部分の神経を採取するので、その部位には知覚、感覚、運動能力などの障害を発生させることになる。

自己神経移植の一例として、まず腓腹神経を採取し、損傷部分に該神経の移植を行うことが挙げられるが、通常、足首から足の甲部分の皮膚感覚等が消失することが問題であった。

このため、他の部分（足首など）に支障を来すことなく、損傷部分の修復が可能な治療方法が切望されていた。

#### 【 0 0 0 4 】

そこで、損傷部位に人工器具を用いて神経細胞増殖の足場を形成し、神経を再生させて、もとの機能を回復させる方法について、これまで種々の研究がなされてきた。

例えば、異物が体内に残留することのない生体吸収性材料からなる管状体を用いて、神経を再生しようとする試みがなされている。（非特許文献 1 参照）

#### 【 0 0 0 5 】

しかしながら、管状体のみを用いた場合、切断された神経の両端部から若干の細胞増殖は見られるが、切断した神経が再度接合して回復することは困難であった。これは、細胞が増殖する場合、一般的に管状体の足場に付着し、そこから切断部分を埋める方向に増殖して行くが、切断部分を覆うのみでは切断端の間に空隙があり、その部分を全て埋め尽くすまでの間に細胞の増殖が止まるためである。

#### 【 0 0 0 6 】

そこで、さらに、生体吸収性材料の管状体内部に神経細胞の増殖を誘導する足場を形成し、神経を再生させる種々の試みがなされている。例えば、管状体内部にコラーゲンの繊維束を挿入し、フィブロネクテン（FN）でコーティングしたものがあ（特許文献 1、~~非特許文献 2~~ 参照）。

#### 【 0 0 0 7 】

しかしながら、かかる神経再生誘導管は管状体の端部を神経と縫合するため、チューブ端部が縫合部で裂けやすく、治療中に神経再生誘導管が神経から脱離してしまう恐れがあった。また、神経端部と誘導管端部を縫合するだけであつたた



め、縫合部の隙間から、誤って管状体の外側に神経が成長してしまうことがあった。神経細胞以外の細胞が管状体内部に侵入し、神経細胞の伸長を阻害する恐れがあった。

#### 【0008】

このため、両端に神経を挿入する空間部を有する神経再生誘導管を用いた神経再生が試みられている（特許文献2参照）。

#### 【0009】

しかしながら、この場合、神経再生誘導管を神経欠損部の長さに応じて切断した後、締結スリーブ（短い管状体）を両端に接続し、神経を挿入するための空間部を形成する必要があった。

#### 【0010】

##### 【特許文献1】

特開平5-237139号公報

##### 【特許文献2】

特許第2939750号公報

##### 【非特許文献1】

鈴木ら著、人工臓器、1998年、第27巻、第2号、p. 490～494

##### 【非特許文献2】

島田ひろき等著、人工臓器、1993年、第22巻、第2号、p. 359～363

#### 【0011】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、特別な器具、操作を要することなく、管状体の内部に神経を挿入し、縫合部に縫合固定を行うことができ、神経細胞が効率よく、正しい方向へ増殖伸長していくことができる神経再生誘導管を提供することにある。

#### 【0012】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明はこのような課題に鑑みてなされたものであり、生体分解性材料または

生体吸収性材料で形成された管状体（A）が、内部に生体分解性材料または生体吸収性材料で形成されたスポンジ状のマトリックス（B）または／および直線状の神経誘導経路（C）を備えた神経再生誘導管において、管状体（A）の一方の端部に一定の空間部を設けることによって、上記課題が解決されることを見出し、本発明に到達した。

### 【0 0 1 3】

すなわち、本発明は、

（1）生体分解性材料または生体吸収性材料で形成された管状体（A）が、内部に生体分解性材料または生体吸収性材料で形成されたスポンジ状のマトリックス（B）または／および直線状の神経誘導経路（C）を備え、且つ、管状体（A）の一方の端部に一定の空間部を設けてなる神経再生誘導管、

（2）空間部の長さが約 1 ～ 2 0 mm である、上記（1）記載の神経再生誘導管、

（3）生体分解性材料が、生体内の分解酵素、酸またはアルカリにより分解するタンパク質、ポリペプチドまたはそれらの誘導体である、上記（1）記載の神経再生誘導管、

（4）生体吸収性材料が、液体及び気体の浸透を許容する多孔質物質である、上記（1）記載の神経再生誘導管、

（5）生体吸収性材料が、タンパク質、ポリペプチド、またはそれらの誘導体、多糖類またはそれらの誘導体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、グリコール酸と乳酸の共重合体、乳酸と  $\epsilon$ -アミノカプロン酸の共重合体または脂肪族ポリエステルである、上記（1）記載の神経再生誘導管、

（6）生体分解性材料または生体吸収性材料がコラーゲンである、上記（1）記載の神経再生誘導管、

（7）管状体（A）が、繊維性材料で構成される、上記（1）記載の神経再生誘導管、

（8）繊維性材料は、短繊維、長繊維、糸状体、綿状体、編織布、または不織布である、上記（7）記載の神経再生誘導管、

（9）スポンジ状のマトリックス（B）は、コラーゲンスポンジである、上記（

1) 記載の神経再生誘導管、

(10) 神経誘導経路 (C) が、少なくとも 1 本以上の繊維からなり、管状体 (A) の内部に長軸方向に挿入されて形成されたものである、上記 (1) 記載の神経再生誘導管、

(11) 神経誘導経路 (C) が、少なくとも 1 つ以上の中空繊維から成り、管状体 (A) の内部に長軸方向に形成されている、上記 (1) 記載の神経再生誘導管、

(12) 神経誘導経路 (C) が、スポンジ状のマトリックス (B) 中を貫通するように設けられた、上記 (1) 記載の神経再生誘導管、

(13) 神経誘導経路 (C) が、繊維または中空繊維である、上記 (1) 記載の神経再生誘導管、および

(14) 空間部に挿入された中枢側神経端と管状体 (A)、および末梢側神経端と管状体 (A) の空間部を設けてない端部とを生体用縫合糸で縫合する、上記 (1) 記載の神経再生誘導管の使用法。

である

#### 【0014】

##### 【発明の実施の形態】

本発明において、生体分解性材料または生体吸収性材料で形成された管状体 (A) とは、管状 (中空) の成形品であり、その断面形状は円形のものに限定されず、楕円形や多角形など再生すべき神経組織に応じて種々選択することができるが、好ましくは、円形である。該管状体 (A) は周囲にある組織の浸潤から神経が占める空間を確保する役割を果す。本発明の管状体 (A) としては特に、生体分解性または生体吸収性材料からなる繊維性材料で構成された管状体などが好ましい。この場合、該繊維性材料としては、短繊維、長繊維、糸状体、綿状体、~~繊維~~ 不織布などが例示される。該繊維性材料の繊維径は通常、約 5 ~ 1000  $\mu\text{m}$  であり、好ましくは約 10 ~ 100  $\mu\text{m}$  である。また、該繊維が約 0 ~ 200  $\mu\text{m}$ 、好ましくは約 0 ~ 100  $\mu\text{m}$  の間隙で巻きつけられた管状体 (A) が好ましい。

管状体 (A) の外径は、通常、約 0.1 ~ 50 mm であり、好ましくは約 0.

5 ～ 2 5 mmである。また、内径は、通常、約 0 . 0 5 ～ 4 0 mmであり、好ましくは約 0 . 3 ～ 2 0 mmである

該管状体 (A) は、その内腔部分にコラーゲンスポンジと直線状の神経誘導経路 (C) が設けられていることが好ましい。

#### 【 0 0 1 5 】

本発明において、スポンジ状のマトリックス (B) は神経再生の補助手段の 1 つである。スポンジ状のマトリックス (B) は、例えば、コラーゲンスポンジ、コラーゲン繊維などから構成される。スポンジ状のマトリックス (B) は、その内部で再生する神経の細胞に対して適切な密度と足場をあたえる。また、コラーゲン繊維から構成された短繊維、綿状体、不織布なども同様な効果が期待される。

スポンジ状のマトリックス (B) が、コラーゲンスポンジである場合、該スポンジ層の空隙率は、通常、約 7 0 ～ 9 9 . 9 %、好ましくは約 8 0 ～ 9 9 %である。このコラーゲンスポンジは、長手方向に貫通する直線状の神経誘導経路 (C) を 1 つ以上有している。

#### 【 0 0 1 6 】

さらに、他の補助手段は直線状の神経誘導経路 (C) であり、再生する神経細胞に成長する方向性をあたえて、中枢側神経端が末梢側神経端に接合する時間を短縮することができる。神経誘導経路 (C) は、具体的には多数の長繊維、糸状体、織布、編物などで構成されるか、あるいは中空繊維である。

#### 【 0 0 1 7 】

本発明において、管状体 (A) の一方の端部に設けられた一定の空間部とは、管状体 (A) の内腔部分であって、端部から一定の長さまでの空間部であり、マトリックス (B)、神経誘導経路 (C)、その他の部材が挿入されていない部分である。神経細胞が成長するのは主に中枢側神経端のみであり、中枢側神経端だけチューブ内に挿入できればよく、両側に挿入部を設ける必要はない。空間部の長さ (深さ) は、通常、約 1 ～ 2 0 mmであり、好ましくは、約 3 ～ 1 5 mmである。

#### 【 0 0 1 8 】

本発明の生体分解性材料とは、生体内の分解酵素、酸またはアルカリにより分解する材料であって、体液の浸透を許容する多孔質であることが特徴であり、例えば、コラーゲン、ゼラチンなどのタンパク質、ポリペプチド、またはそれらの誘導体が挙げられる。また、生体吸収性材料とは、体液の浸透を許容する多孔質物質であり、例えば、タンパク質、ポリペプチド、またはそれらの誘導体、多糖類またはそれらの誘導体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、グリコール酸と乳酸の共重合体、乳酸とε-アミノカプロン酸の共重合体、またはラクチド重合体などの脂肪族ポリエステル（特許文献2参照）が挙げられる。これらの材料のうち、特にコラーゲンが好ましい。

本発明に使用されるコラーゲンとしては、その由来は特に限定されないが、一般的には、牛、豚、鳥類、魚類、霊長類、兎、羊、鼠、人などが挙げられる。また、コラーゲンはこれらの皮膚、腱、骨、軟骨、臓器などから公知の各種抽出方法により得られるものであるが、これらの特定の部位に限定されるものではない。また、本発明に利用されるコラーゲンのタイプについては、特定の分類可能な型に限定されるものではないが、取扱い上の観点から、I、III、IV型が好適である。これらの材料から管状体（A）を製造するには常法に従う。

#### 【0019】

本発明の一実施態様は、繊維径が約10～100μmであるコラーゲン繊維を集束した、外径約0.5～20mmおよび内径約0.3～15mmである管状体（A）の内部に、空隙率が約70～99.9%であるコラーゲンスポンジを備え、さらに該スポンジを貫通して前記管状体（A）の内部長軸方向に設けられた直線状の空隙部を少なくとも1つ有する神経再生誘導管である。

#### 【0020】

また、本発明の別な実施態様は、繊維径が約10～100μmであるコラーゲン繊維を集束した、外径約0.5～20mmおよび内径約0.3～10mmである管状体（A）の内部に、空隙率が約70～99.9%であるコラーゲンスポンジと、そのスポンジを貫通するように直線状の誘導経路（C）として、直径約5～1000μmのコラーゲン繊維を内腔部分の約5～70%の容積に相当する量を押し入れ、もしくは、該スポンジ層を貫通するように直径約5～1000μmの



中空繊維を内腔部分の約 5 ～ 7 0 % の容積で形成してなる、末梢神経再生誘導路または脊椎神経再生誘導路を有する神経再生誘導管である。

#### 【 0 0 2 1 】

本発明の神経再生誘導管の製造法について以下に詳述する。

まず、管状体 (A) の製法の一例として、生体分解性材料または生体吸収性材料、例えばコラーゲンの溶液から常法に準じ、繊維状材料、例えば短繊維、長繊維、糸状体、綿状体、編織布、不織布などを作成し、該材料から管状体を製造する方法が挙げられる。この場合、コラーゲンを溶解する溶媒は、既知のいかなる物質を用いても良いが、常法に準じて水を使用することが好ましい。コラーゲン溶液濃度は、約 0 . 1 ～ 3 0 w t % であり、好ましくは約 0 . 5 ～ 1 0 w t % である。コラーゲン繊維を製造するための押出成形法としては、特に制限されないが、通常、凝固浴はエチルアルコールであり、押出速度は約 1 0 0 ～ 5 0 0 m m / 秒である。凝固浴から取り出した繊維の冷却は、コラーゲンの変性が起きる約 4 0 ℃ 付近以下であれば良いが、好ましくは約 4 ℃ ～ 2 0 ℃ に保つ。該繊維径は約 1 0 μ m ～ 1 0 0 μ m であることが好ましい。

#### 【 0 0 2 2 】

上記繊維性材料から管状体 (A) を作製するには、例えば、コラーゲン溶液を紡糸した連続繊維を、一定長さを有する管状基材に巻取ることにより、繊維方向が一定な連続した繊維巻取り物を得ることができる。該管状基材を取り除くことによって繊維巻取り物は中空な管状体を形成する。該管状体を末梢神経または脊椎神経などの神経の修復または再生のために用いる場合、好ましくは、該管状体の管壁の厚さは、約 0 . 1 m m ～ 5 m m の範囲が適しており、外径は約 0 . 3 ～ 2 0 m m 、内径 (内腔) は約 0 . 1 ～ 1 0 m m および長さは任意である。内腔部分の直径は接続される神経の直径に依存するが、好ましくは約 0 . 5 m m ～ 1 0 m m の範囲が適している。

#### 【 0 0 2 3 】

次に、管状体 (A) の内腔部分に神経を再生するための補助手段および神経を挿入する一定の空間部を設ける。

管状体 (A) の内腔部分に充填されたスポンジ状マトリックス (B) は、コラ

ーゲン溶液を支持体の内腔部分に注入し、自然乾燥、真空乾燥、凍結真空乾燥などの方法により形成させる。コラーゲン溶液を充填後に凍結し、真空にて乾燥する凍結真空乾燥法で形成することが、スポンジ状マトリックス (B) を均一に形成する上で好ましい。該コラーゲン溶液の濃度は約 0.05 ~ 30 % である。また、乾燥条件は、コラーゲン溶液が凍結した後、約 0.08 Torr 以下の真空に保つことが好ましい。

#### 【0024】

スポンジ状のマトリックス (B) とは、目視判定あるいは顕微鏡下に観察して、均一もしくは不均一な大きさの多数の空隙を有する区画が連続または不連続に分散した多孔質を構成した状態をいう。該内腔に形成するスポンジ状のマトリックスは、使用するコラーゲン溶液のコラーゲン濃度を变化させ、コラーゲン濃度の高いものから、順次、コラーゲン濃度を少ないものを充填する。充填するコラーゲン溶液の濃度を調整することにより、空隙が異なる層を有するマトリックスを得ることができ、用途に応じた種々の形態のものを形成することができる。管状体内腔の容積に対する、充填されたコラーゲン重量の割合を、充填率として表した場合、約 0.05 ~ 30 % が好ましく、さらに好適な充填率は、約 0.5 ~ 15 % である。

#### 【0025】

神経誘導経路 (C) は、管状体 (A) の中空内部に設けられたコラーゲンスポンジを貫通するように設置されることが好ましい。

神経誘導経路 (C) がコラーゲン繊維から構成される場合、コラーゲン繊維の直径は、通常、約 5 ~ 1000  $\mu\text{m}$  であり、好ましくは約 10 ~ 100  $\mu\text{m}$  である。また、前記管状体 (A) の内部容積に対して、約 5 ~ 70 %、好ましくは約 10 ~ 60 % に相当する量が挿入されていることが好ましい。

~~神経誘導経路~~ (C) が中空繊維から構成される場合、その直径は、通常、約 5 ~ 1000  $\mu\text{m}$ 、好ましくは約 10 ~ 100  $\mu\text{m}$  である。また、前記管状体 (A) の内部容積に対して、約 5 ~ 70 %、さらに好ましくは約 10 ~ 60 % の容積を占めることが好ましい。

伸性誘導経路 (C) が中空繊維である場合の製造方法の一例として、スポンジ



状のマトリックス (B) の成形中に、管状または円柱状の仮基材を挿入しておいて、成形後に該仮基材を取り除くことによって管状の空隙を形成し、神経誘導経路 (C) とする方法が挙げられる。

#### 【0026】

スポンジ状のマトリックス (B) および神経誘導経路 (C) は、管状体 (A) の長さより短くなるように作製される。かつ、スポンジ状のマトリックス (B) および／または神経誘導経路 (C) は、管状体 (A) の一端に接して内部に配置される。これによって、もう一方の端部に、神経を挿入するための一定の空間部が形成される。

#### 【0027】

上記方法で得られる神経再生誘導管は、必要によりさらに種々公知の物理的または化学的架橋処理を施してもよい。架橋処理を施す段階は問わない。すなわち各種架橋処理を施した管状体、マトリックス、神経誘導経路などで神経再生誘導管を形成しても良いし、神経再生誘導管を形成した後各種架橋処理を施しても良い。また、2種以上の架橋処理を併用しても良く、その際、処理の順序は問わない。この架橋処理により、生体内に移植された際に分解・吸収される時間を、未架橋の場合に比較して飛躍的に遅延させることが可能となり、また物理的強度も向上する。したがって、神経再生誘導管で神経の欠損部を補填または補綴する場合に、組織の再生を完了するまでの期間、体内で必要な強度を維持することが可能となる。

物理的架橋方法の例としては $\gamma$ 線照射、紫外線照射、電子線照射、プラズマ照射、熱脱水反応による架橋処理などが挙げられ、化学的架橋方法の例としては、例えばジアルデヒド、ポリアルデヒドなどのアルデヒド類、エポキシ類、カルボジイミド類、イソシアネート類などとの反応、タンニン処理、クロム処理などが挙げられる。

また、上記方法で得られる神経再生誘導管は、生分解性物質でコーティングを施してもよい。生分解性物質としては、コラーゲン、ヒアルロン酸などが挙げられる。

さらに、各種成長因子、薬剤等を含浸させ、細胞増殖能を活性化することもで

きる。

#### 【0028】

本発明の人工血管は、医療用として使用する前に、 $\gamma$ 線滅菌、紫外線滅菌等の公知の方法によって、滅菌処理を施すことが好ましい。熱滅菌は、生体分解性材料または生体吸収性材料としてコラーゲンを用いる場合、コラーゲンの耐熱性の低さから好ましくない。

#### 【0029】

本発明の神経再生誘導管は、生体内で損傷した神経組織に、常法に従って縫合し、生体内で自然に治癒するまで放置する。本発明において、神経とは生体の神経組織であり、特にヒトの末梢神経または脊椎神経などが好ましい。

縫合手段は通常の生体用縫合糸でもって、空間部に挿入された中枢側神経端と誘導管の管状体（A）、および末梢側神経端と誘導管の空間部を設けてない端部を縫合するものである。空間部に挿入された中枢側神経端は、管状体（A）の端部から一定の長さ挿入された部分のどこを管状体（A）と縫合してもよい。従来と比べて縫合手術を容易に行うことができる。切断された神経の場合には、このように神経再生誘導管と切断された神経端とを縫合することのみで神経の再生が見られる。

また、本発明により得られる神経誘導管は、コラーゲンが元来持ち合わせている、生体内および体表面における分解性および吸収性を有し、毒性もほとんどなく、自体公知の方法に従って、医療用目的で人間や動物に安全に使用できる。

本発明においては、神経再生誘導管について記載しているが、同様の管状物を他の用途に用いることもできる。例えば、人工気管、人工食道、人工尿管等として、組織工学分野・再生医療分野における補填および補綴目的で体内に移植することができる。

#### 【0030】

##### 【実施例】

次に本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されないものではない。

##### （実施例1）

まず、酵素可溶化コラーゲンを水に溶解して 5 % 水溶液を作製し、常法に準じて凝固浴中に押出すことにより、直径約 1 6 0  $\mu$  m のコラーゲン繊維を作製した。

次に、得られたコラーゲン繊維を直径 2 . 5 mm のポリフッ化エチレン系繊維製の円筒鑄型に巻き付けた。乾燥後 1 % コラーゲン水溶液を含浸させ、続いて 5 % コラーゲン水溶液を含浸させて、円筒鑄型に巻きつけた糸状物を溶解しながら 5 % コラーゲン水溶液を塗布した。このようにコラーゲン繊維を巻付けた後コラーゲン水溶液を含浸させることによって層を積層して、コラーゲン製の管状体を形成させた。さらに、この管状体の最外層にコラーゲン繊維を巻き付けた。巻き付け後に作製された管状体に対して、熱架橋処理を行った。次に、熱架橋された筒状体にコラーゲン水溶液を含浸させ、再び熱架橋処理を行った。管状体を乾燥させた後、熱架橋を行い、内径 2 . 5 mm、外径 3 . 3 mm、長さ 5 c m のコラーゲン製の管状体 1 を作製した。該管状体 1 の内腔に長さ 4 . 5 c m のコラーゲン繊維束 2 を挿入し、片端に長さ 5 mm の空間部 3 を設けた（図 1 参照）。内腔部分がコラーゲン繊維からなる構造を持つ、全体がコラーゲンから成る神経再生誘導管を作製した。

### 【 0 0 3 1 】

#### （実験例 1）神経再生実験

実施例 1 で作製した神経再生誘導管を用いて犬の神経再生実験を実施した。再生する組織としては犬末梢神経を選択した。

犬腓骨神経を切断して 3 0 mm の欠損部位を作製した。この欠損部の長さに合わせて、予め 2 5 k G y の  $\gamma$  線滅菌処理を行った神経再生誘導管の空間部を設けていない一端部を切断して 3 5 mm のチューブ片を作製した。切断端と反対側にある空間部の長さは 5 mm とした。犬腓骨神経の中枢側をチューブ片端のスペースに挿入し、1 0 - 0 ポリアミド系縫合糸により複数箇所縫合固定した。他端は神経の切断端（末梢側）に 1 0 - 0 ポリアミド系縫合糸により複数箇所縫合固定した。

実施例 1 にて作製した神経再生誘導管は、中枢側神経端部が確実に神経再生誘導管の空間部に挿入されるため、縫合を容易に行うことができた。縫合固定後、

30日経過後に、神経再生誘導管を縫合した部分を取り出し、ヘマトキシリン－エオシン（HE）染色で神経再生の状態を確認した。神経の再生方向が確実に誘導管内部に誘導されていることが確認された。また、縫合部分の隙間から、外部の細胞が浸潤することもないことが確認された。

### 【0032】

#### 【発明の効果】

本発明の神経再生誘導管は、一方の端部のみに神経を挿入する空間部を設ける構造により、手術時に空間部を設けていない端部側を、神経欠損長に応じて切断し、容易に長さを調節できる。

また、再生していく細胞に対し、成長の足場と共に成長の方向性をあたえることで、迅速かつ確実に目的の神経欠損部を再生し、修復することが可能である。

さらに、一方の端部に一定の空間部を有するため、神経端部（中枢側）が確実に神経再生誘導管内部に挿入され、神経の再生方向を確実に誘導管内部に誘導することができる。また縫合部分の隙間から外部の細胞が浸潤することがない。

さらに、本発明の神経再生誘導管を用いた場合、空間部に挿入された中枢側神経端は、管状体（A）の端部から一定の長さ挿入されたどの部分を管状体（A）と縫合してもよいので、従来と比べて縫合手術を容易に行うことができ、また、神経を神経再生誘導管と強固に縫合することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

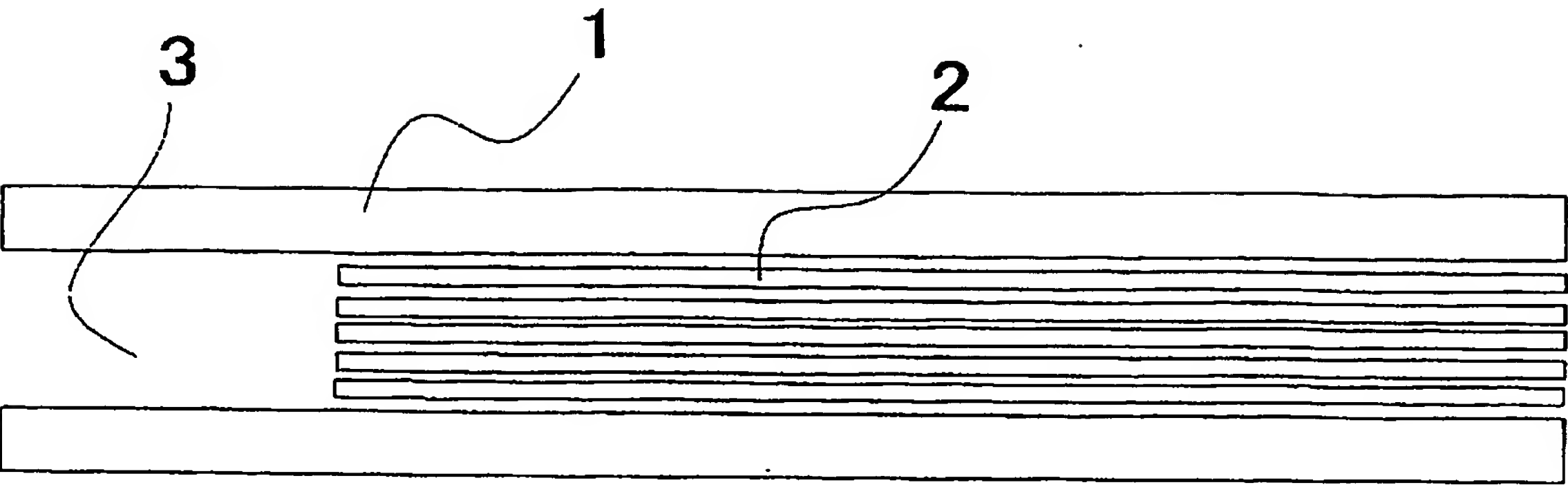
【図1】 本発明の神経再生誘導管の軸方向断面を示す図面である。

#### 【符号の説明】

- 1 管状体
- 2 コラーゲン繊維束
- 3 空間部

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 特別な器具、操作を要することなく、管状体の内部に神経を挿入し、容易に縫合固定を行うことができ、神経細胞が効率よく、正しい方向へ増殖伸長していくことができる神経再生誘導管を提供すること

【解決手段】 生体分解性材料または生体吸収性材料で形成された管状体（A）が、内部に生体分解性材料または生体吸収性材料で形成された直線状の神経誘導経路を有するマトリックス（B）を備え、且つ、管状体（A）の一方の端部に一定の空間部を設けてなる神経再生誘導管。

【選択図】 図 1

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 7 9 7 9 6
受付番号	5 0 2 0 1 9 8 5 4 2 1
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0 0 9 3
作成日	平成 1 5 年 3 月 1 8 日

## &lt; 認定情報・付加情報 &gt;

【提出日】	平成14年12月27日
【特許出願人】	申請人
【識別番号】	000135036
【住所又は居所】	大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号
【氏名又は名称】	ニプロ株式会社
【特許出願人】	
【識別番号】	598167040
【住所又は居所】	愛知県日進市岩崎台 2 - 4 1 5
【氏名又は名称】	上田 実

次頁無



特願 2 0 0 2 - 3 7 9 7 9 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 3 5 0 3 6 ]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 4 月 3 日

[変更理由]

名称変更

住 所

大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号

氏 名

ニプロ株式会社

特願 2 0 0 2 - 3 7 9 7 9 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 9 8 1 6 7 0 4 0 ]

1. 変更年月日 2 0 0 1 年 6 月 2 9 日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 愛知県日進市岩崎台 2 - 4 1 5  
氏 名 上田 実
2. 変更年月日 2 0 0 4 年 1 月 1 6 日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 愛知県名古屋市東区白壁 4 丁目 9 2 番地  
氏 名 上田 実